

#2

证 明

REC'D 21 MAY 2003	
WIPO	PCT

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

请 日： 2002 03 05

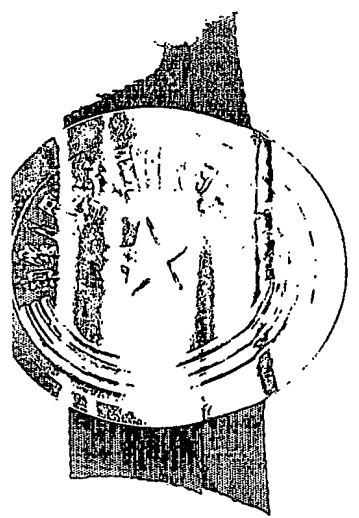
请 号： 02 1 06691.4

申请类别： 发明

发明创造名称： 亲水性聚合物—谷氨酸寡肽与药物分子的结合物、包含该结合物的药物组合物以及该结合物的医药用途

请 人： 北京键凯科技有限公司

发明人或设计人： 嵇世山； 朱德权



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

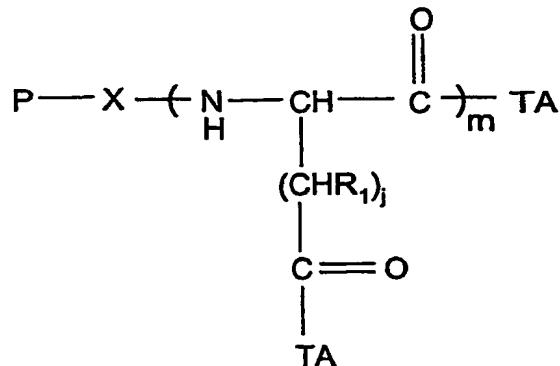
王景川

2003 年 4 月 28 日

BEST AVAILABLE COPY

权利要求书

1、以下式的亲水性聚合物—谷氨酸寡肽与药物分子的结合物：



其中：

P 是水溶性聚合物；

m 是 2—12 的整数；

j 为 1—6 的整数；

R₁ 为选自于以下组中的基团：H、C₁₋₁₂ 烷基、取代芳基、芳烷基、杂烷基、和取代烷基；

X 是连接基团； 以及

TA 为药物分子。

2、如权利要求 1 所述的结合物，其中，所述水溶性聚合物选自于聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯吗啉以及它们的共聚物。

3、如权利要求 2 所述的结合物，其中，所述水溶性聚合物是聚乙二醇。

4、如权利要求 3 所述的结合物，其中，聚乙二醇的分子量为 300~60,000。

5 如权利要求 1 所述的结合物，其中，连接基团 X 是 $(\text{CH}_2)_i$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{OCO}$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NHCO}$ 、或 $(\text{CH}_2)_i\text{CO}$ ，而 i 是 0—10 的整数。

6、如权利要求 1 所述的结合物，其中，所述亲水性聚合物上的游离羟基可用 C_{1-12} 烷氧基、环烷氧基或芳烷氧基封端。

7、如权利要求 1 所述的结合物，其中，在所述亲水性聚合物上可携带靶向分子以定向转运该结合物。

8、如权利要求 7 所述的结合物，其中，所述靶向分子是抗体。

9、如权利要求 1 所述的结合物，其中，药物部分选自于以下类别中的一种：氨基酸、蛋白质、酶、核苷、糖类、有机酸、甙类、黄酮类、醌类、萜类、苯丙素酚类、甾体及其甙类、生物碱。

10、如权利要求 9 所述的结合物，其中，药物部分选自于以下组中：镇痛剂和消炎剂、抗酸剂、驱虫药、抗心律不齐药、抗菌剂、抗凝（血）剂、抗抑郁剂、抗糖尿病剂、止泻剂、抗癫痫药、防真菌剂、抗痛风药、抗高血压药、抗疟药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱剂、抗癌剂和免疫抑制剂、抗原虫药、抗风湿药、抗甲状腺剂、抗病毒剂、抗焦虑剂、镇静剂、安眠药和安定药、 β -受体阻断剂、心脏收缩剂、皮质类甾醇、镇咳剂、细胞毒性剂、减充血剂、利尿剂、酶、抗帕金森氏症药、胃肠道药、组胺受体拮抗剂、油脂调节剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻断剂、硝酸酯和抗心绞痛药、营养剂、麻醉性镇痛剂、口服疫苗、蛋白、肽和重组药物、性激素和避孕药、杀精子剂、和刺激剂。

11、如权利要求 9 所述的结合物，其中，药物部分是天然药物活性

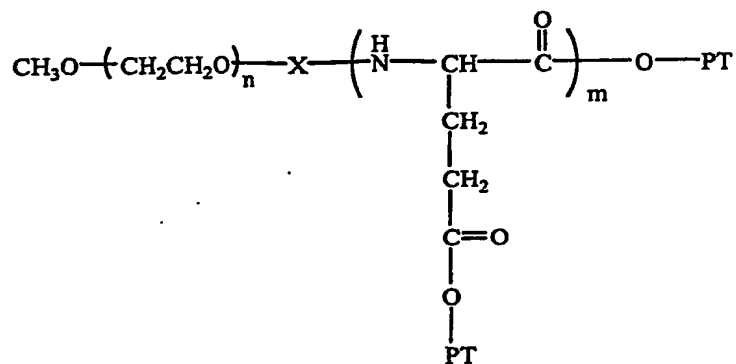
成分。

12、如权利要求 11 所述的结合物，其中，天然活性成分是华蟾酥毒基、甘草次酸、或东莨菪内酯。

13、如权利要求 10 所述的结合物，其中，所述药物部分是抗肿瘤剂免疫抑制剂。

14、如权利要求 13 所述的结合物，其中，所述抗肿瘤剂免疫抑制剂选自于紫杉醇、喜树碱、依托泊苷以及它们的衍生物。

15、一种异端基遥爪聚乙二醇谷氨酸寡肽酯与药物分子的结合物，其结构式为：



其中：

n 是 10—1200 的整数；

m 是 2—12 的整数；

X 是选自于以下组中的连接基团： $(\text{CH}_2)_i$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{OCO}$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{NHCO}$ 、 $(\text{CH}_2)_i\text{CO}$ ，其中 i 是 0—10 的整数；

PT 为选自于紫杉醇、喜树碱、华蟾酥毒基、甘草次酸、东莨菪内酯以及它们的衍生物的药物。

16、药物组合物，其包含如任一前述权利要求所述的结合物以及药学是可接受的载体或赋形剂。

17、如权利要求 16 所述的组合物，其还可包含其他的治疗活性成分。

18、如权利要求 16 所述的组合物，其为注射用剂、溶液剂、片剂、混悬剂或气雾剂的剂型。

19、如权利要求 1—15 之一所述的结合物在制备药物中的应用。

说明书

亲水性聚合物-谷氨酸寡肽与药物分子的结合物、
包含该结合物的药物组合物以及该结合物的医药用途

技术领域

本发明涉及一种新型的异端基遥爪亲水性聚合物-谷氨酸寡肽与药物分子的结合物、包含该结合物的药物组合物以及该结合物在制备药物中的用途。

背景技术

天然药物活性成分中的蛋白质、多肽、萜类、甾体、生物碱、黄酮、蒽醌、苯丙素酚类等生理活性上都表现出各种有效的性能，在医药中得到了广泛的应用。它们的甙类、核苷类、多肽类衍生物也有相当的应用。作为天然活性成分，它们具有生物降解快，基本无残留，毒副作用小等优点。但同时也有相应的问题存在，例如生物利用率低、生理半衰期短、水溶性差、引发机体免疫等不利之处。

为解决此问题，已广泛地使用聚乙二醇衍生物，使其与蛋白质、肽或其他治疗药物的结合，以延长药物的生理半衰期、降低其免疫原性和毒性。在临床使用中，PEG 及其衍生物作为制作药物制剂的载体已经在很多商业药品中得到了广泛的应用，而将 PEG 键合到药物分子的尝试在最近十年里也得到了长足的发展，在许多批准药品中广泛被使用，如 PEG-intron[®]，一种 α -干扰素与聚乙二醇的键合物就表现出了更长的循环半衰期和更好的治疗效果。紫杉醇与聚乙二醇的键合物也相应的降低了毒性和延长了生物活性。它们在人体内的代谢过程已相当清楚，是一种安全的，无副作用的药物改性剂。

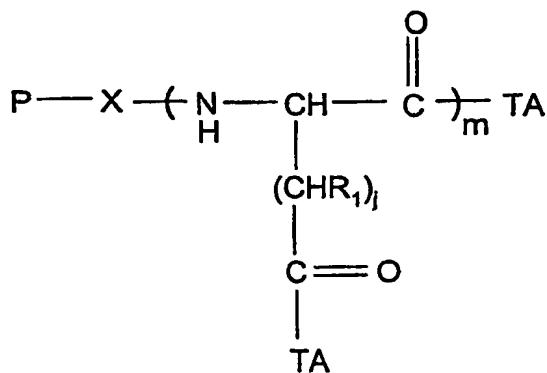
在与药物结合时，常用到一种被称为聚乙二醇（PEGylation）化的

工艺，即聚乙二醇两端的一个或二个端基被化学活化后具有一适当的官能团，此官能团对要结合的药物中的至少一个官能团具有活性，能与之形成稳定的键，并可在体内适当的情况下被降解除去，而释放出活性成分。

有报道表明聚乙二醇可以用于和很多药物连接。第 5824701 和 5840900 号美国专利以及中国专利 CN1283643 报道了此类衍生物和紫杉醇键合的前药，在该药物模型中聚乙二醇两端都只键合了一个紫杉醇分子。为了提高对药物分子的负载率，第 6153655 号美国专利披露了一种链端分支聚乙二醇结构，该结构在聚乙二醇的两端通过氨基连接生成了两个功能基团。但是引进非生物的支链小分子引进了药物的不确定性。第 5977163 和 6262107 号美国专利以及中国专利 CN1164533 公开了一种聚谷氨酸支载的紫杉醇前药，此药物模型中紫杉醇沿聚谷氨酸骨架链随机的连接到谷氨酸的活性羧基上，较宽的聚合率分布以及对聚谷氨酸毒性的不可确知性限制了该发明的使用。

发明内容

因此，本发明的目的是提供一种以下式的亲水性聚合物—谷氨酸寡肽与药物分子的结合物：



其中：

P 是水溶性聚合物；

m 是 2—12 的整数；

j 为 1-6 的整数；

R₁ 为选自于以下组中的基团：H、C₁₋₁₂ 烷基、取代芳基、芳烷基、杂烷基、和取代烷基；

X 是连接基团；以及

TA 为药物分子。

根据本发明的另一个方面，其提供包含上述结合物物作为活性成分的药物组合物。

根据本发明的再一个方面，其提供所述结合物在制备药物药物组合物中的用途。

根据本发明的结合物可改善药物吸收，延长作用时间，增强疗效，降低给药剂量及避免某些毒副作用。

具体实施方式

在本发明的结合物中所用的亲水性聚合物例如是聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯吗啉或者它们的共聚物，其中特别优选是聚乙二醇及其共聚物。此等亲水性聚合物通过对游离端羟基的修饰，将酸性氨基酸寡肽、特别是谷氨酸寡肽结合到该聚合物的母体上，使该聚合物能够提供与药物分子的连接点，由此与蛋白质、多肽或者其他天然药物活性成分中的游离氨基、羟基等连接在一起。特别是对小分子的天然药物活性成分，可以在一个亲水性聚合物-谷氨酸寡肽中连接一个或更多个药物分子，以保证适当的药物浓度和提供缓释功能。

在本发明结合物的结合物中，谷氨酸寡肽的多羧基基团提供了多个结合点，使得对药物分子的负载能力高于普通的线性 PEG 支载体。与聚谷氨酸不同之处在于，谷氨酸寡肽在每条寡肽链中具有确定数目的活性羧基。因此，当结合药物如紫杉醇分子时，药物分子的负载率将很容易确认和重复。由于诸如紫杉醇等药物本身的非亲水性，所形成的亲水性聚合物-谷氨酸寡肽-药物分子的结合物在水溶液中将形成以若干分子

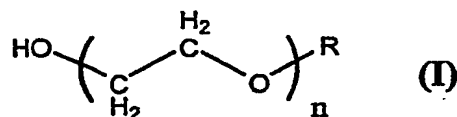
聚集组成分子团的微球结构。该结构保留了亲水性聚合物良好的亲水性、柔性、抗巨噬细胞吞噬性等优良特性，同时提供了对药物分子的缓释控释，可以极大的延长药物，尤其是天然药物分子，在体内的停留周期。

本发明的一个优点是除了保留有亲水性聚合物如聚乙二醇或其衍生物通常的溶解性、非免疫原性和无毒等特征外，寡肽基团将提供对药物分子的多个负载点，保证了药物分子的有效血药浓度和分步释放。

现在以聚乙二醇衍生物为例，说明本发明中亲水性聚合物与多羧基寡肽的连接。

聚乙二醇衍生物的结构中包括了聚合物支链部分和端基功能团部分，分别描述如下。

聚乙二醇（PEG），其结构通式如 I 所示：



其中：

R 为 H 或 C₁₋₁₂ 烷基，

n 为任何整数，表征其聚合度。

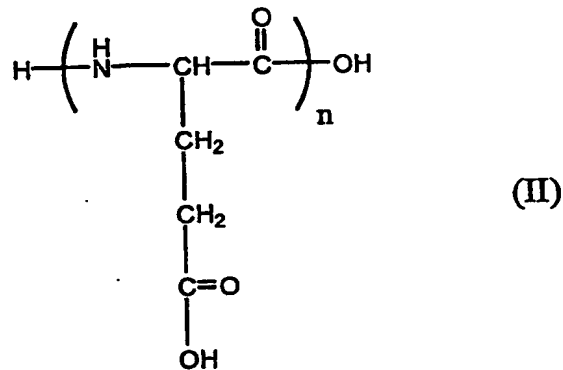
当 R 为低级烷基时，R 可以是含有 1—6 个碳原子的任何低级烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、正戊基或正己基。

当 R 为环烷基时，R 优选为含 3—7 个碳原子的环烷基，如环丙基、环丁基和环己基。优选的环烷基为环己基。其典型的化合物是甲氧基聚乙二醇（mPEG）。其他聚乙二醇类似物或聚乙二醇共聚物也可用于此发明应用，如聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯吗啉等。

对聚乙二醇而言，一般采用分子量予以表示，只要使形成结合物的聚乙二醇的分子量为 300~60000 道尔顿，这相当于 n 为大约 6~1300。更优选的是，n 为 28、112 和 450，这分别相应于分子量为 1325、5000 和 20000。由于通常由其平均分子量而非自重复单元限定的起始 PEG 化合物的潜在不均一性，优选用分子量表征聚乙二醇聚合物，而不是用整

数 n 表示 PEG 聚合物中的自重复单元。各种分子量的起始 PEG 化合物可以通过本领域中的已知方法制备或者可以从商业来源得到。

谷氨酸寡肽 (Oligo-GA)，其结构通式如 II 所示：

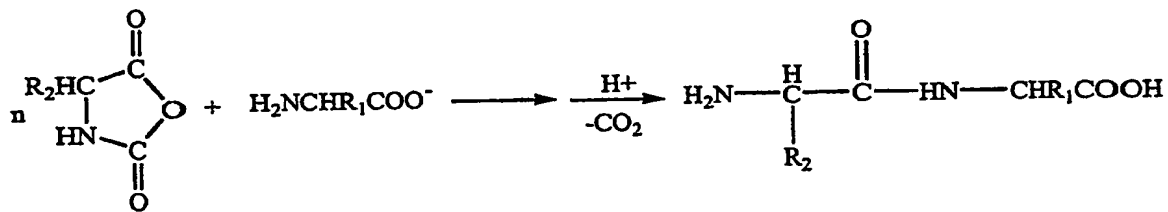


其中：

n 为 2—12 的整数，表征其聚合度。

寡肽合成可参照通用的合成办法，使用保护氨基酸，在脱水剂的作用下可得到很好产率的氨基酸聚合物。当然，本发明中使用的寡肽为同多肽，不存在有结构顺序问题，因此可以采用更简便的办法制备，如混合酸酐法、活化酯法、N-羧基内酸酐 (NCA) 法等。

以 N-羧基内酸酐 (NCA) 法为例：



该反应具有如下优点：反应速度快，合成周期短；合成结束后，所得到的氨基游离的肽可以不用分离而直接用于第二轮的肽合成；侧链可以较少保护，除 NCA 的侧链需要保护以外，氨基组分只有 Lys 和 Cys 必须保护。

Oligo-GA 化合物可以通过本领域中的已知方法制备或者可以从商业来源得到。

本发明为亲水性聚合物—谷氨酸寡肽部分是通过本领域技术人员已

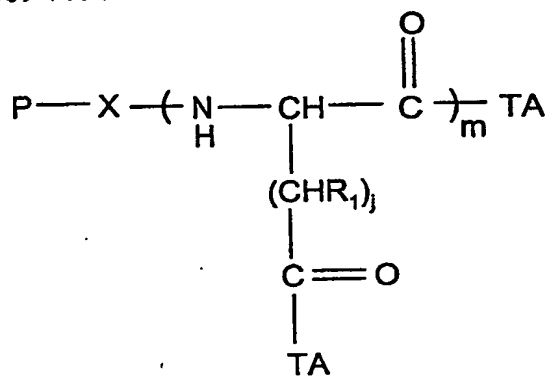
知的方法由亲水性聚合物和谷氨酸寡肽合成的。在实际应用中，需要对亲水性聚合物的端基部分予以活化，以保证其能够和寡肽的氨基或者羧基发生反应而将二者结合。针对需要实现的用途，可以采用以下几种方法对端基官能团进行改性：

- a. 氨基化，氨基化后的亲水性聚合物，由反应活性较大的氨基取代了羟基，在与一个含羧酸基的分子进行反应形成键合物中尤其重要。
- b. 羧基化，亲水性聚合物羧基化后，可提高其反应性，使之可以和另一含氨基或羟基的分子反应形成键合物。
- c. 其他如酰氯、酰肼、马来酰亚胺、吡啶二硫化物等改性方式也可适当采用。

这几种方法均可使亲水性聚合物和寡肽上的官能团以化学键的方式连接，以使二者的优良性能各自得到很好的发挥。

在目前使用许多药物、尤其是天然药物成分中都含有氨基、羧基、羟基等官能团，它们在生物体内通常都与单糖、多糖、核苷、多聚核苷、磷酸基等成分结合，以形成在生物体中有活性的药理结构。

因此，亲水性聚合物—谷氨酸寡肽可以通过相同的方式和这些药物分子结合，以替代生物有机分子，并克服生物有机分子在生物体内生理半衰期短的，药效持续时间短的缺陷。本发明的亲水性聚合物—谷氨酸寡肽与药物的键合物具有以下结构式：



其中：

P 是水溶性聚合物，其可以是聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、聚丙烯

吗啉及它们的共聚物等，其中优选聚乙二醇或其共聚物；

M 是 2-12 的整数；

X 是连接基团，优选为 $(CH_2)_i$ 、 $(CH_2)_iOCO$ 、 $(CH_2)_iNHCO$ 、 $(CH_2)_iCO$ 等，

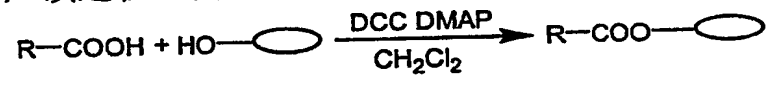
其中 i 是 1-10 的整数；

TA 为药物分子。

亲水性聚合物上如果有游离羟基，则该游离羟基可用 C_{1-12} 烷氧基、环烷氧基或芳烷氧基封端，优选是甲氧基、乙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、环己氧基以及苄氧基。

另外，在该亲水性聚合物上还可连接靶向分子，如抗体等，以便定向转运本发明的结合物。

亲水性聚合物一与药物分子可例如通过酯基合成反应而结合在一起，该过程可简单地如下所示：



酯基在生物体中可以通过生物降解的方式除去，而释放出活性成分。

在本发明的结合物中可使用合适的药物分子构成其中的药物部分，其包括氨基酸、蛋白质、酶、核苷、糖类、有机酸、甙类、黄酮类、醌类、萜类、苯丙素酚类、甾体及其甙类、生物碱等。按照治疗用途，可在本发明中使用的药物包括但不限于：镇痛剂和消炎剂、抗酸剂、驱虫药、抗心律不齐药、抗菌剂、抗凝（血）剂、抗抑郁剂、抗糖尿病剂、止泻剂、抗癫痫药、防真菌剂、抗痛风药、抗高血压药、抗疟药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱剂、抗瘤剂和免疫抑制剂、抗原虫药、抗风湿药、抗甲状腺剂、抗病毒剂、抗焦虑剂、镇静剂、安眠药和安定药、 β -受体阻断剂、心脏收缩剂、皮质类甾醇、镇咳剂、细胞毒性剂、减充血剂、利尿剂、酶、抗帕金森氏症药、胃肠道药、组胺受体拮抗剂、油脂调节剂、局部麻醉剂、神经肌肉阻断剂、硝酸酯和抗心绞痛药、营养剂、麻醉性镇痛剂、口服疫苗、蛋白、肽和重组药物、性激素和避孕药、杀精

子剂、和刺激剂。

在本发明的结合物中，药物分子部分优选是由天然植物中分离的药物活性成分，如华蟾酥毒基、甘草次酸、和东莨菪内酯。该药物分子部分特别优选是用于治疗肿瘤的天然药物成分，例如紫杉醇、喜树碱、依托泊苷以及它们的衍生物等。

本发明的结合物可以纯化合物形式或适宜的药物组合物进行给药，可采用任何可接受的给药方式或用于类似的用途的试剂进行。组合物可包含常规药用载体或赋形剂和作为活性成分（一种或多种）的本发明的结合物，此外，还可包含其它药剂、载体、辅剂等。

通常，根据所需给药方式，药学上可接受的组合物将包含约 1 至约 99 重量%的本发明结合物、以及 99 至 1 重量%的适宜的药用赋形剂。优选组合物包含约 5 至 75 重量%的本发明结合物，其余为适宜的药用赋形剂。

优选的给药途径是注射给药，采用常规日剂量方案，该方案可根据疾病的严重程度进行调整。本发明的结合物或其药学上可接受的盐也可配制成注射用剂，例如使用约 0.5 至约 50%的活性成分分散于可采用液体形式给药的药用辅剂中，实例为水、盐水、含水葡萄糖、甘油、乙醇等，从而形成溶液剂或混悬剂。

如果需要的话，本发明的药物组合物还可包含少量的辅助物质，如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等，例如：柠檬酸、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化羟基甲苯等。

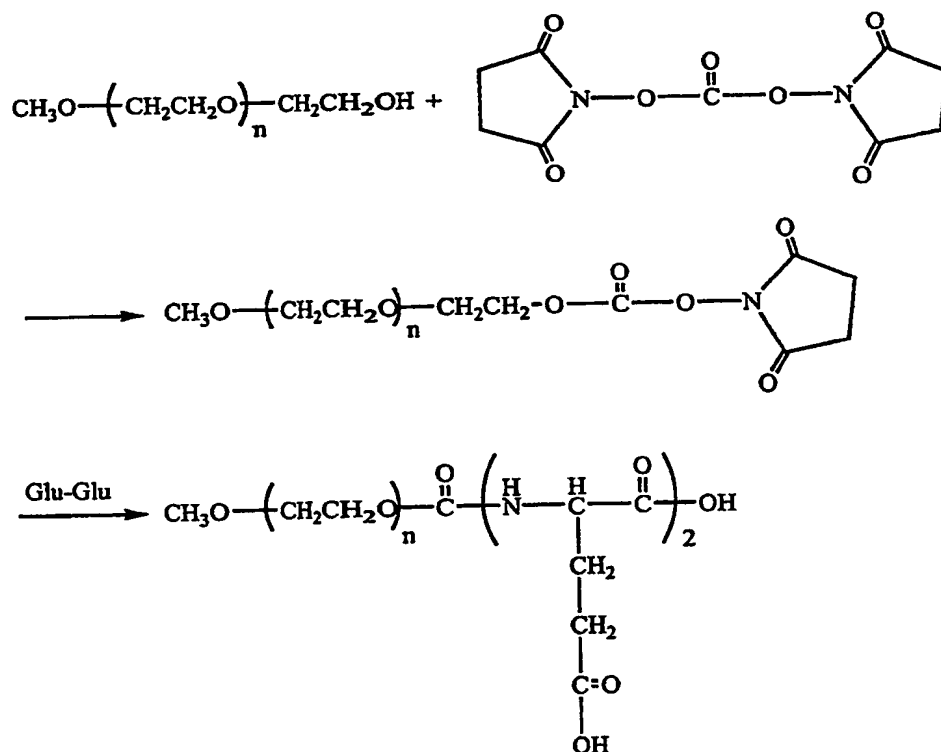
该类剂型的实际制备方法是本领域的技术人员公知的或者显而易见的，例如可参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)。无论如何，按照本发明的技术，所使用的组合物将含有治疗有效量的本发明结合物，以用于治疗相应的疾病。

实施例

下面结合实例描述本发明的结合物及其制备方法，它不限制本发明，本发明的范围由权利要求限定。

实施例 1

甲氧基聚乙二醇谷氨酸寡肽的制备



mPEG-Glu-Glu, (1)

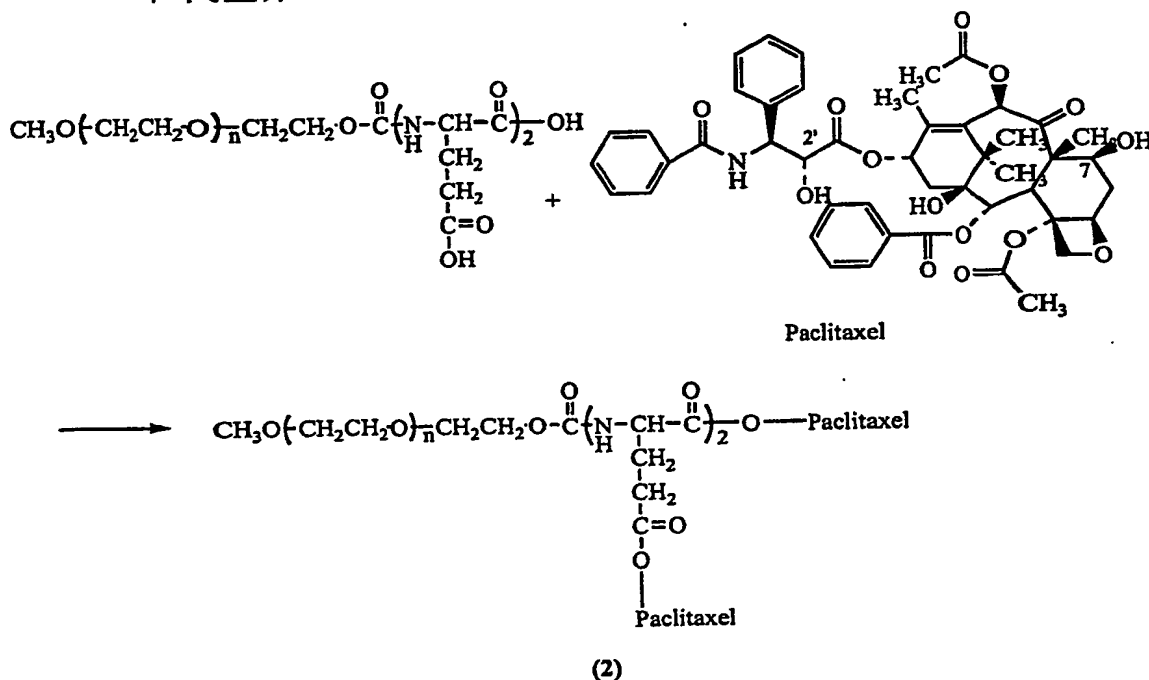
10 克甲氧基聚乙二醇（分子量为 5000）和 2 克 N, N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯溶于 100 毫升乙腈中，再加入 0.5 毫升无水吡啶。反应混合物在氮气保护下室温搅拌过夜。多余溶剂通过旋转蒸发除去，产物真空干燥。固体产物加入 20 毫升无水二氯甲烷中，不溶物通过过滤除去，有机相用醋酸钠缓冲溶液（0.1M, pH 5.5）洗涤一次。再用无水硫酸钠

干燥，浓缩。产物用乙醚转移，过滤真空干燥。产率：9.0 克(90%)。NMR (DMSO) 3.5 (br m, PEG 中的氢), 3.24 (s, 3 个氢), 4.45 (t, 2 个氢), 2.82 (s, 4 个氢)。

0.6 克谷氨酸二肽 (Glu-Glu) 溶于 50 毫升磷酸盐缓冲溶液 (0.1M, pH 7.4), 在溶液中添加 4 克上步反应制备的甲氧基聚乙二醇琥珀酰亚胺基碳酸酯 (分子量为 5000)。溶液室温下搅拌 6 小时, 用二氯甲烷萃取 3 次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压旋转蒸发除去溶剂, 残余物用 100 毫升异丙醇, 过滤, 产物真空干燥。产物可通过离子交换色谱纯化。产率: 3.6 克 (90%)。NMR (DMSO) 3.5 (br m, PEG 中的氢), 3.24 (s, 3 个氢), 4.41 (t, 2 个氢), 2.32 (t, 4 个氢)。

实施例 2

甲氧基聚乙二醇谷氨酸寡肽与紫杉醇的结合物的制备



1.25 克由实施例 1 制得的甲氧基聚乙二醇谷氨酸二肽、0.7 克紫杉醇、0.1 克 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 溶于 15 毫升无水二氯甲烷中, 再

实施例 4

甲氧基聚乙二醇谷氨酸寡肽和华蟾酥毒基 (Cinobufagin) 结合物的制备

1 克甲氧基聚乙二醇谷氨酸二肽 (由例 1 制得), 溶解在 10 毫升二氯甲烷中。添加 60 毫克华蟾酥毒基, 32 毫克 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) 和 40 毫克二环己基碳二亚胺 (DCC)。溶液在氮气保护下, 室温过夜搅拌反应。多余溶剂旋转蒸发除去, 残余物添加 20 毫升 1,4 二氧六环溶解。过滤除去沉淀, 溶液浓缩, 残余物添加 100 毫升异丙醇 (IPA), 过滤, 产物真空干燥。产率: 0.8g (60%)。熔点: 58—80°C。

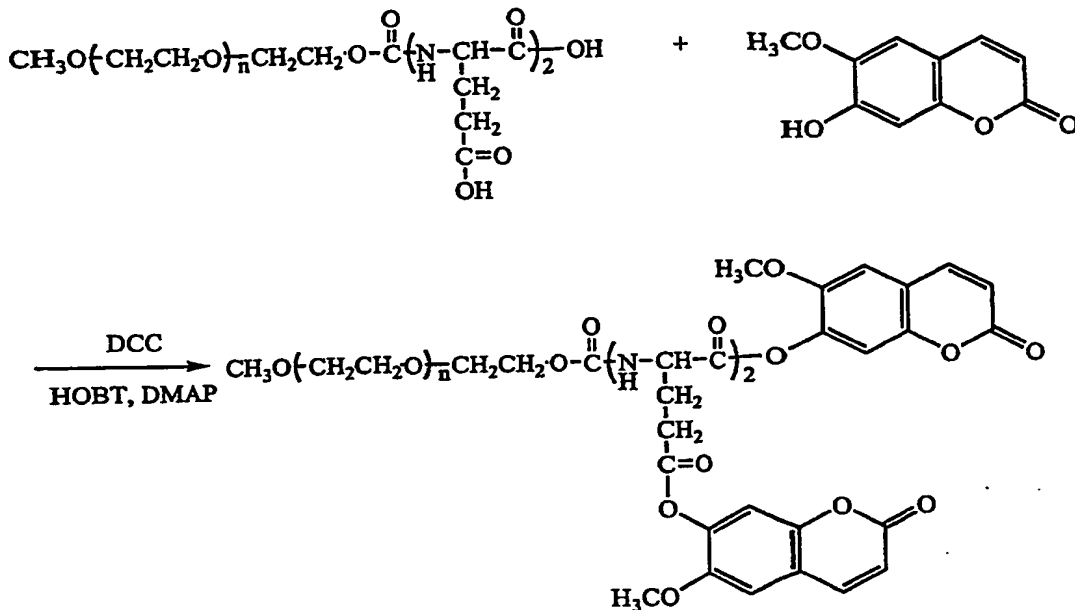
实施例 5

甲氧基聚乙二醇谷氨酸寡肽和甘草次酸 (Glycyrrhetic Acid) 结合物的制备

1 克甲氧基聚乙二醇谷氨酸二肽 (例 1 中制得的), 溶解在 10 毫升二氯甲烷中, 溶液中滴加 0.2 毫升二硫酰氯, 溶液搅拌 2 小时。减压蒸馏除去溶剂和低沸点杂质。再加入含 70 毫克甘草次酸的二氯甲烷溶液 10 毫升, 搅拌溶解。再添加 60 毫克的二甲基氨基吡啶 (DMAP)。此溶液在室温下氮气保护搅拌 12 小时, 真空浓缩溶剂, 剩余物加入 20 毫升异丙醇 (IPA)。过滤收集沉淀再用乙醚洗涤后抽干, 真空干燥。产物可通过离子交换色谱纯化。产率: 0.8g (60%)。熔点: 60—62°C。

实施例 6

甲氧基聚乙二醇谷氨酸寡肽和东莨菪内酯 (Scopoletin) 结合物的制备



5 克甲氧基聚乙二醇谷氨酸二肽 (例 1 中制得的) 溶在 50 毫升二氯甲烷中, 再加入 0.70 克的东莨菪内酯, 0.12 克的 1-羟基苯并三氮唑 (HOBT)、0.1 克的二甲基氨基吡啶 (DMAP) 和 0.82 克的二环己基碳二亚胺(DCC)。此溶液在室温下氮气保护搅拌 12 小时, 真空浓缩溶剂, 剩余物加入 20 毫升 1,4-二氧六环中, 过滤收集沉淀再用乙醚洗涤后抽干。溶液减压蒸除, 残余物添加 100 毫升异丙醇 (IPA)。过滤收集沉淀再用乙醚洗涤后抽干。合并沉淀物, 真空干燥。产率: 4 g (80%)。熔点: 58-61°C。

实施例 7

本实施例说明代表性非胃肠道给药的药物组合物的制备过程, 所述组合物包含本发明的结合物。

成分

本发明的结合物	2g
0.9%盐水溶液	至 100mL

将本发明的结合物溶解于 0.9%盐水溶液，得到 100mL 的静脉内溶液，将其通过 0.2 μ 的膜过滤材料过滤，在无菌条件下包装。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.